

氏名	趙 毅文
学位の種類	博士(理学)
学位記番号	博甲第10524号
学位授与年月日	令和4年9月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	数理物質科学研究科
学位論文題目	Bioorganic Studies of Bromoditerpenes and an Alkaloid from the Sea Hare <i>Aplysia kurodai</i> (海洋軟体動物アメフラシ由来のプロモジテルペンとアルカロイドに関する生物有機化学研究)
主査	筑波大学 教授 理学博士 木越 英夫
副査	筑波大学 教授 理学博士 市川 淳士
副査	筑波大学 教授 博士(理学) 笹森 貴裕
副査	筑波大学 教授 博士(理学) 杓村 憲樹

論 文 の 要 旨

本博士論文では、海洋軟体動物アメフラシ (*Aplysia kurodai*) 由来のプロモジテルペン類である azuriaplysin A と B およびアルカロイド類である aplaminal について生物有機化学研究を述べている。

第1章では、天然有機化合物の中でも、海洋天然物に注目し、それらの特徴を解説するとともに、構造決定における有機合成の重要性を述べている。また、生物活性海洋天然物が化学療法に使用されている例を紹介し、生物活性天然有機化合物の重要性を示した。さらに、本学位論文で取り扱う海洋天然物の源である海洋動物アメフラシから得られた特徴ある有機化合物について紹介し、アメフラシが海洋天然物の豊富な源であることを述べている。

第2章では、プロモジテルペン azuriaplysin A と B についての研究を述べている。アメフラシから新規単離された二種のプロモジテルペン類 azuriaplysin A と B については、各種スペクトルの解析から相対立体化学を含めた構造を決定されていたが、そのスペクトルデータのみからでは、絶対立体化学の確定はできなかった。また、azuriaplysin A と B は新規天然物でありながら、その生物活性についてはまだ不明であった。そこで筆者は、azuriaplysin A と B の光学活性体をそれぞれ合成することにより天然物の絶対立体化学を確定し、生物活性についても調査している。

まずは、azuriaplysin A と B の両エナンチオマーの合成を行った。原料を *E,E*-farnesol として、そのヒドロキシ基をアセチル基で保護した後に、ポリエンのプロモ環化試薬 BDSB を鍵反応としてラセミのトランスデカリン骨格を構築した。続いて、ジアステレオマー法による光学分割を試みた。(S)-O-アセチルマンデル酸との縮合を行ったところ、生じた二種類のジアステレオマーはカラ

ムクロマトグラフィーで分離することができ、得られたエステルの絶対立体化学は、その X 線結晶解析により決定した。そして、それぞれのエステルを用いて、側鎖部分の足掛かりである第一級ヒドロキシ基のトシル体を合成し、アリルグリニャール試薬を用いてアリル基を導入したアリル化体を合成した。次に、酸化開裂、ビニル化とオスミウム酸化を含む構造変換によりジヒドロキシケトン合成した後、ウィッティヒ反応により一炭素増炭し、azuriaplysin A と B の共通前駆体であるジオールとそのエナンチオマーを合成した。

最後に、共通前駆体であるジオールとそのエナンチオマーに対して、酸化開裂とシリル保護基の除去により azuriaplysin A とそのエナンチオマーの合成を完了した。一方、ジオールの第二級ヒドロキシ基の酸化とシリル保護基の除去により azuriaplysin B とそのエナンチオマーの合成を完了した。それぞれの合成品と天然品の各種スペクトルは良い一致を示し、その旋光度を比較することにより、azuriaplysin A と B の絶対立体化学を含む構造を確定している。

さらに、azuriaplysin A と B の天然品と合成品、およびそれらのエナンチオマーについて、ヒト子宮頸がん細胞 (HeLa S3) を用いて細胞毒性を評価した。その結果、 α,β -不飽和アルデヒド構造を有する azuriaplysin A は HeLa S3 細胞に対して中程度の細胞毒性を示した。それに対して、ヒドロキシ α,β -不飽和ケトン構造を有する azuriaplysin B は HeLa S3 細胞に対してより強い細胞毒性を示した。この結果から末端ヒドロキシ基が細胞毒性に影響を与えることを示唆している。

第 3 章では、アルカロイド aplaminal について研究を述べている。アメフラシから単離されたアルカロイドである aplaminal は、新奇なトリアザピシクロ[3.2.1]オクタン骨格を有している。この化合物は、HeLa S3 細胞に対して中程度の細胞毒性を示す。これまでに Smith らと当研究室によって全合成が達成されているが、生物活性機構研究のための類縁体合成を展開するためにはいくつかの問題があった。そこで筆者は、aplaminal のアリール基に注目し、幅広い類縁体合成に適応可能な生合成模倣型の合成経路を確立し、構造活性相関研究を行っている。

まず、aplaminal の新たな生合成模倣型の合成経路の確立に着手した。Boc-Ser-OMe を原料として、そのヒドロキシ基を TBDPS 基で保護し、得られたエステルを還元することでアルコールを合成した。合成したアルコールに対して、メシラートを経由するアジド化と Boc 基の除去によりアミンを得た。その後、dimethyl 2-oxomalonate との縮合に続く還元、アジド基の接触還元、還元的メチル化を含む構造変換によりラクタムを合成した。続いて、TBDPS 基を除去することにより、後に様々なアリール基を導入できる鍵中間体であるアルコールを合成した。アルコールのデスマーチン酸化と還元的アミノ化によりアリール基を導入し、フェリシアン化カリウムを用いた酸化的環化反応を行うことで aplaminal の合成を完了している。

また、この合成経路を利用し、鍵中間体であるアルコールから誘導されるアルデヒドに対して、様々な置換基を有するアニリン誘導体との還元的アミノ化と酸化的環化により、幾つかの aplaminal のアリール類縁体を合成している。

合成した aplaminal とその類縁体について、HeLa S3 細胞を用いて細胞毒性を評価している。その結果、合成品の aplaminal が HeLa S3 細胞に対して示した活性は天然品よりも低下した。また、各類縁体については、シアノ類縁体、ハロゲン類縁体、ベンゼン類縁体とメチル類縁体は、100 μM レベルで HeLa S3 細胞に対して 50%増殖阻害に達する細胞毒性を示さなかった。一方、電子供与

性のメトキシ類縁体、ヒドロキシ類縁体とジメチルアミン類縁体は、HeLa S3 細胞に対して天然物よりも強い細胞毒性を示した。さらに、強い細胞毒性を示さなかった各類縁体を含めて、100 μ M での HeLa S3 細胞の生存率を比較することにより、アニリン窒素上の電子密度が細胞毒性に影響を与えることを示唆した。その中で、ヒドロキシ類縁体の特に強い細胞毒性は、電子密度の要因以外にもベンゼン環上の *p*-ヒドロキシ基に関する水素結合などの原因が考えられることを示している。

第4章では、本学位論文を総括している。

審 査 の 要 旨

〔批評〕

本学位論文では、海洋軟体動物アメフラシ由来の生物活性天然物 azuriaplysin A と B および aplaminal の全合成に成功し、それらの合成を基盤として絶対配置決定を行うとともに、生物活性試験や構造活性相関研究にも展開している。この研究を推進するために、有機合成の力を発揮するとともに、生物学的手法も活用している。これらのことから、本学位論文は、生物活性海洋天然物に関して、合成有機化学を基盤として生物有機化学研究を推進し、新たな海洋天然物化学的知見を提供したものとして、評価できる。

〔最終試験結果〕

令和4年8月8日、数理物質科学研究科学学位論文審査委員会において審査委員の全員出席のもと、著者に論文について説明を求め、関連事項につき質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって、合格と判定された。

〔結論〕

上記の論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、著者は博士(理学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。